

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) EP 0 379 806 B1

(12)

## EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention  
of the grant of the patent:  
10.04.1996 Bulletin 1996/15

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 239/48, C07D 401/04,  
C07D 403/04, A61K 31/505

(21) Application number: 89313595.4

(22) Date of filing: 27.12.1989

### (54) Pyrimidines and their pharmaceutical acceptable salts, and their use as medicines

Pyrimidine und deren pharmazeutisch brauchbare Salze und deren Verwendung als Arzneimittel

Pyrimidines et leurs sels acceptables en pharmacie, et leur utilisation comme médicaments

(84) Designated Contracting States:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

- Kitahara, Takumi  
Otake-shi Hiroshima-ken (JP)
- Awaya, Akira  
Yokohama-shi Kanagawa-ken (JP)
- Horikomi, Kazutoshi  
Mobara-shi Chiba-ken (JP)
- Sasaki, Tadayuki  
Mobara-shi Chiba-ken (JP)
- Mizuchi, Akira  
Mobara-shi Chiba-ken (JP)

(30) Priority: 29.12.1988 JP 333670/88  
23.02.1989 JP 41728/89  
23.02.1989 JP 41729/89

(74) Representative: Cresswell, Thomas Anthony et al  
J.A. KEMP & CO.  
14 South Square  
Gray's Inn  
London WC1R 5LX (GB)

(43) Date of publication of application:  
01.08.1990 Bulletin 1990/31

### (56) References cited:

(60) Divisional application: 94105018.9

EP-A- 0 192 783	EP-A- 0 257 102
FR-A- 2 539 414	

- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 11, no. 282  
(C-446)[2729], 11 September 1987
- JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1965;  
pp. 755-761

(73) Proprietors:

- MITSUI PETROCHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
Tokyo 100 (JP)
- MITSUI PHARMACEUTICALS, INC.  
Tokyo 103 (JP)

(72) Inventors:

- Tomino, Ikuo  
Otake-shi Hiroshima-ken (JP)
- Takesue, Mitsuyuki  
Kuga-gun Yamaguchi-ken (JP)
- Kihara, Noriaki  
Iwakuni-shi Yamaguchi-ken (JP)

EP 0 379 806 B1

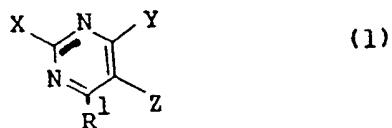
Note: Within nine months from the publication of the mention of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

ery, improving and curing of neurological diseases caused by nervous tissues and cells which have to do with perceptive and sensory functions and an autonomic function.

It has been found that the compounds of the invention have biological activities equal to, or higher than, those of isaxophone and mecabalamin as a control as shown in Experimental Examples 1 to 4 and Tables 9 to 14. The toxicity of the compounds of this invention are generally weak as shown in Experimental Example 5. Thus, the compounds of this invention are generally considered to be highly active and highly safe drugs and very useful with weak toxicity.

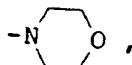
### Claims

10 1. A pyrimidine represented by the following formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



wherein R¹ represents a hydrogen atom or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group; X represents a group of the formula

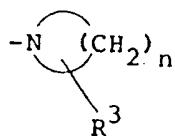
20



25

a group of the formula

30



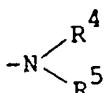
35

in which R³ corresponds to optional one or at least two identical or different substituents replacing one or at least two hydrogen atoms of identical or different methylene groups, and represents a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group, a hydroxyl group, a phenyl group optionally substituted by nitro, a benzyl group, a benzyloxy group, a benzylamino group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylamino group, a di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylamino group, the HO(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C- group, a piperidino group, a hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl) group, the C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>O- group, a benzoyl group optionally substituted by halogen, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylsulfonylamide group or a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy)carbonyl group, and n is a number of 4, 5, 6 or 7,

40

a group of the formula

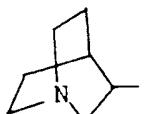
45



50

in which R⁴ represents a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group or a benzyl group, and R⁵ represents a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a 2-furoyl group, a benzyl group, a 4-piperidyl group optionally substituted by benzoyl, a phenethyl group, the group

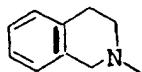
55



EP 0 379 806 B1

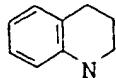
or a benzoyl group optionally substituted by halogen or nitro,  
a group of the formula

5



a group of the formula

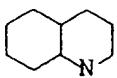
10



15

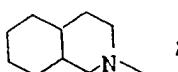
a group of the formula

20



or a group of the formula

25



30

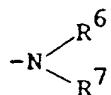
Y represents a group of the formula



35

wherein R<sup>9</sup> represents a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylthio group, or a di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylamino group,  
a group of the formula

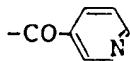
40



45

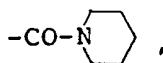
wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group, a phenyl group, a benzyl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy group or a 2-(N,N-di-methylamino)ethyl group and R<sup>7</sup> represents a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a cyclohexylcarbonyl group, a 2-furoyl group, a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy) carbonyl group, a cinnamoyl group, a benzyl group, a benzylcarbonyl group, a tosyl group, a phenoxyacetyl group, a di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylcarbamoyl group, a group of the formula

50

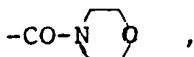


55

a group of the formula

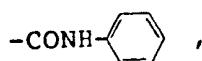


a group of the formula



a group of the formula

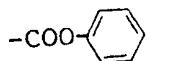
15



20

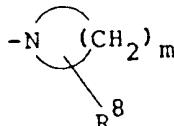
a group of the formula

25



30

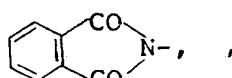
35



40

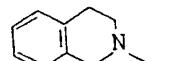
wherein R8 corresponds to an optional substituent replacing the hydrogen atom of the methylene group, and  
represents a hydrogen atom, a C1-C4 alkyl group, a phenyl group or a benzyl group, and m is a number of 4, 5, 6 or 7,  
a group of the formula

45

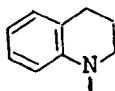


50

55



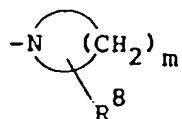
or a group of the formula



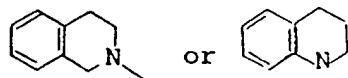
5

and Z represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group or a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy)carbonyl group; provided that Y represents -CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup> only when Z is a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy)carbonyl group; that R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom and R<sup>5</sup> represents a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a 2-furoyl group, a benzyl group, a phenethyl group or a benzoyl group optionally substituted by halogen or nitro, only when Y represents CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup> and Z represents a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy)carbonyl group; and that Y can be

15



20



25

only when X is

30

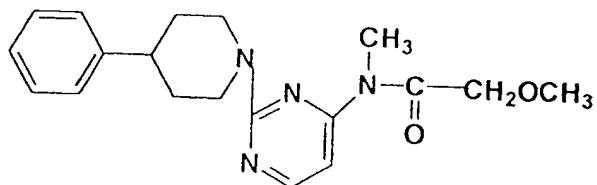


and R<sup>4</sup> is a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group.

35

2. A compound according to claim 1 in which the pharmaceutically acceptable salt is selected from hydrochlorides, hydrobromides, bisulfites, phosphates, acidic phosphates, acetates, maleates, fumarates, succinates, lactates, tartrates, benzoates, citrates, glucanates, methanesulfonates, p-toluene-sulfonates, naphthalenesulfonates and quaternary ammonium salts.
- 40 3. A compound of formula

45

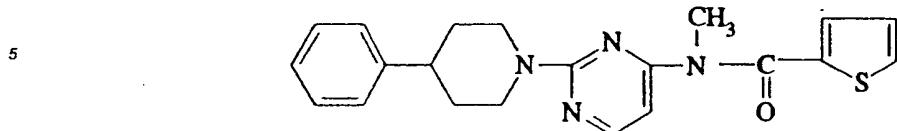


50

or the p-toluenesulfonate thereof.

55

## 4. A compound of formula



10 or the p-toluenesulfonate thereof.

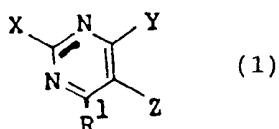
15 5. A therapeutical composition for use in the treatment of neurological diseases comprising a compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4 as an active ingredient.

6. Use of a compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4, in the preparation of a pharmaceutical composition containing said compound or salt as active ingredient for use in the treatment of neurological diseases.

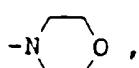
20 7. A compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4 for use in the treatment of neurological diseases.

## Patentansprüche

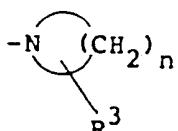
25 1. Pyrimidin, angegeben durch die folgende Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon



wobei R1 ein Wasserstoffatom oder eine C1-C4-Alkylgruppe bedeutet; X eine Gruppe der Formel

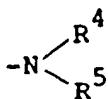


40 eine Gruppe der Formel

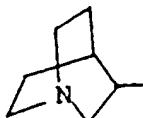


50 in der R3 gegebenenfalls einem oder mindestens zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten entspricht, die ein oder mindestens zwei Wasserstoffatome der gleichen oder von unterschiedlichen Methylengruppen ersetzen und eine C1-C4-Alkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Nitro, eine Benzylgruppe, eine Benzoyloxygruppe, eine Benzoylaminogruppe, eine C1-C4-Alkylaminogruppe, eine Di-C1-C4-alkylaminogruppe, die Gruppe HO(C6H5)2C-, eine Piperidinogruppe, eine Hydroxy(C1-C4-alkyl)-Gruppe, die Gruppe C6H5SO2O-, eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, eine C1-C4-Alkylsulfonylamidgruppe oder eine (C1-C4-Alkoxy)carbonylgruppe bedeutet und n eine Zahl von 4, 5, 6 oder 7 ist.

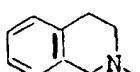
eine Gruppe der Formel



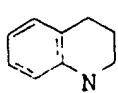
10 in der R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet, R<sup>5</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine 2-Furoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine 4-Piperidylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch  
Benzoyl, eine Phenethylgruppe, die Gruppe



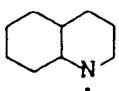
20 oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Nitro, bedeutet,  
eine Gruppe der Formel



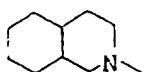
eine Gruppe der Formel



35 eine Gruppe der Formel



45 oder eine Gruppe der Formel



50 bedeutet; Y eine Gruppe der Formel

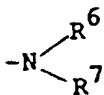


55 wobei R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-gruppe oder eine Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylaminogruppe ist,

**EP 0 379 806 B1**

eine Gruppe der Formel

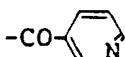
5



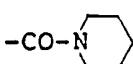
10

in der R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe oder eine 2-(N,N-Dimethylamino)ethylgruppe ist und R<sup>7</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexylcarbonylgruppe, eine 2-Furoylgruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy)carbonylgruppe, eine Cinnamoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Benzylcarbonylgruppe, eine Tosylgruppe, eine Phenoxyacetylgruppe, eine Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbamoylgruppe, eine Gruppe der Formel

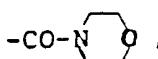
15



20



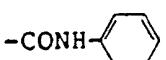
25



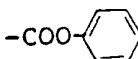
30

eine Gruppe der Formel

35



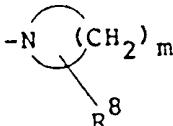
40



45

eine 4-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylpiperazylgruppe oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Amino, Benzoylaminogruppe oder Phenyl bedeutet, mit der Maßgabe, daß, wenn R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>7</sup> eine Benzoylgruppe ist,  
eine Gruppe der Formel

50

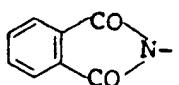


55

wobei R<sup>8</sup> einem gegebenenfalls das Wasserstoff der Methylengruppe ersetzenen Substituenten entspricht und ein Wasserstoffatom eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet und m eine Zahl von 4, 5, 6 oder 7 ist,

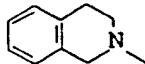
eine Gruppe der Formel

5



eine Gruppe der Formel

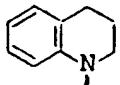
10



15

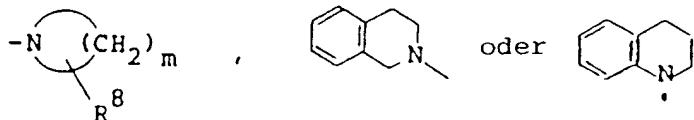
oder eine Gruppe der Formel

20



bedeutet und Z ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy)carbonylgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß Y nur dann -CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup> bedeutet, wenn Z eine (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy)carbonylgruppe ist; daß R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet und R<sup>5</sup> nur dann eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine 2-Furoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenethylgruppe oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Nitro, ist, wenn Y CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup> bedeutet und Z eine (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy)carbonylgruppe ist und daß Y nur dann

30



35

sein kann, wenn X

40



bedeutet und R<sup>4</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist.

45

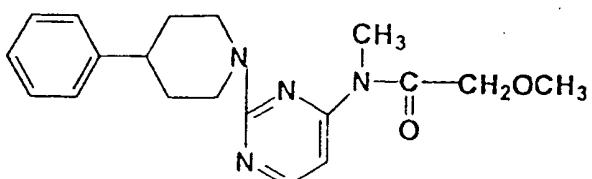
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz ausgewählt ist aus Hydrochloriden, Hydrobromiden, Bisulfiten, Phosphaten, sauren Phosphaten, Acetaten, Maleaten, Fumaraten, Succinaten, Lactaten, Tartraten, Benzoaten, Citraten, Gluconaten, Methansulfonaten, p-Toluolsulfonaten, Naphthalinsulfonaten und quaternären Ammoniumsalzen.

50

55

## 3. Verbindung der Formel

5



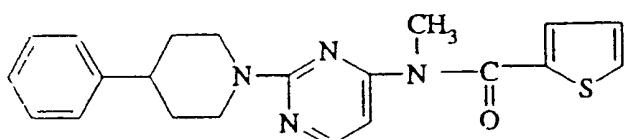
10

oder das p-Toluolsulfonat davon.

## 4. Verbindung der Formel

15

20



25

oder das p-Toluolsulfonat davon.

25

5. Therapeutisches Mittel zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen, umfassend eine Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Wirkstoff.
6. Verwendung einer Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels, enthaltend die Verbindung oder das Salz als wirksamen Bestandteil zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen.
7. Verbindung oder pharmazeutisch annehmbares Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen.

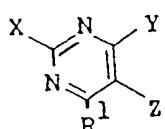
35

## Revendications

40

1. Pyrimidine représentée par la formule (1) ci-dessous, ou sel d'une telle pyrimidine, acceptable en pharmacie :

(1)



45

formule dans laquelle :

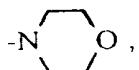
R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub>;

X représente :

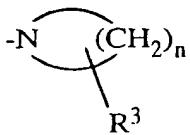
50

- un groupe de formule

55

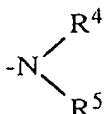


- un groupe de formule



10 dans laquelle R<sup>3</sup> correspond à un éventuel substituant ou au moins deux éventuels substituants identiques ou différents, qui remplacent un atome d'hydrogène ou au moins deux atomes d'hydrogène du même groupe méthylène ou de différents groupes méthylène, et représente un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub>, un groupe hydroxy, un groupe phényle portant éventuellement un substituant nitro, un groupe benzyle, un groupe benzyloxy, un groupe benzoylamino, un groupe (alkyle en C<sub>1-4</sub>)-amino, un groupe di(alkyle en C<sub>1-4</sub>)-amino, un groupe de formule HO(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C-, un groupe pipéridino, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1-4</sub>, un groupe de formule C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>O-, un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno, un groupe (alkyle en C<sub>1-4</sub>)-sulfonamido, ou un groupe (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-carbonyle, et n représente l'un des nombres 4, 5, 6 et 7,

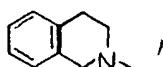
20 - un groupe de formule



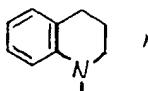
30 dans laquelle R<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub> ou un groupe benzyle, et R<sup>5</sup> représente un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub>, un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe 2-furoyle, un groupe benzyle, un groupe 4-pipéridyle portant éventuellement un substituant benzoyle, un groupe phénéthyle, un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno ou nitro, ou un groupe de formule



40 - un groupe de formule



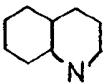
50 - un groupe de formule



**EP 0 379 806 B1**

- un groupe de formule

5



10

ou  
- un groupe de formule

15

Y représente :

- un groupe de formule

20

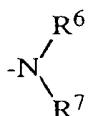


25

dans laquelle  $\text{R}^9$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_{1-4}$ , un groupe alcoxy en  $\text{C}_{1-4}$ , un groupe alkylthio en  $\text{C}_{1-4}$  ou un groupe di-(alkyle en  $\text{C}_{1-4}$ )-amino,

- un groupe de formule

30

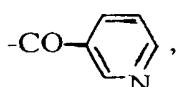


35

40

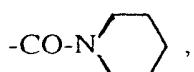
dans laquelle  $\text{R}^6$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_{1-4}$ , un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe alcoxy en  $\text{C}_{1-4}$  ou un groupe 2-( $\text{N},\text{N}$ -diméthylamino)éthyle, et  $\text{R}^7$  représente un groupe alkyle en  $\text{C}_{1-4}$ , un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe cyclohexylcarbonyle, un groupe 2-furoyle, un groupe (alcoxy en  $\text{C}_{1-4}$ )-carbonyle, un groupe cinnamoyle, un groupe benzyle, un groupe benzylcarbonyle, un groupe tosyle, un groupe phénoxyacétyle, un groupe di-(alkyle en  $\text{C}_{1-4}$ )-carbamyle, un groupe de formule

45



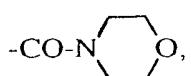
un groupe de formule

50



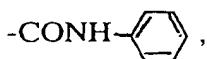
un groupe de formule

55

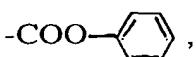


EP 0 379 806 B1

un groupe de formule

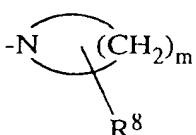


un groupe de formule



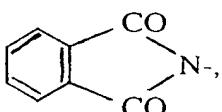
15 un groupe 4-(alkyle en C<sub>1-4</sub>)-pipérazinyle, ou un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno, nitro, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, amino, benzoylamino ou phényle, sous réserve que, si R<sup>6</sup> représente un atome d'hydrogène, R<sup>7</sup> représente un groupe benzoyle,

- un groupe de formule

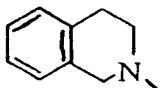


25 dans laquelle R<sup>8</sup> correspond à un éventuel substituant qui remplace un atome d'hydrogène d'un groupe méthylène et représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub>, un groupe phényle ou un groupe benzyle, et m représente l'un des nombres 4, 5, 6 et 7,

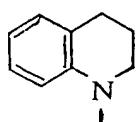
- un groupe de formule



40 un groupe de formule



ou un groupe de formule



55

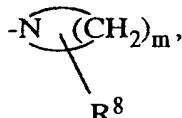
et

EP 0 379 806 B1

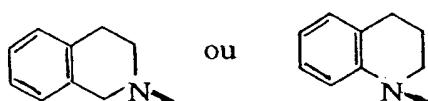
Z représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub> ou un groupe (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-carbonyle ;  
sous réserve :

5     - que Y ne représente -CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup> que si Z représente un groupe (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-carbonyle ;  
 - que R<sup>4</sup> ne représente un atome d'hydrogène et R<sup>5</sup> ne représente un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub>, un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe 2-furoyle, un groupe benzyle, un groupe phénéthyle ou un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno ou nitro, que si Y représente -CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup> et Z représente un groupe (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-carbonyle ;  
 10    - et que Y ne peut représenter un groupe de formule

15



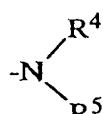
20



25

que si X représente

30

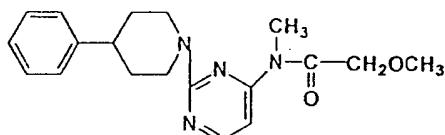


et R<sup>4</sup> représente un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub>

35    2. Composé conforme à la revendication 1, dont le sel acceptable en pharmacie est choisi parmi les chlorhydrates, bromhydrates, bisulfites, phosphates, phosphates acides, acétates, maléates, fumarates, succinates, lactates, tartrates, benzoates, citrates, gluconates, méthanesulfonates, p-toluenesulfonates et naphtalènesulfonates et les sels d'ammonium quaternaire.

40    3. Composé de formule

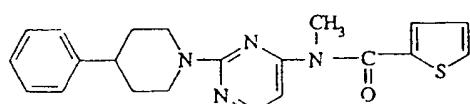
45



50

4. Composé de formule

55



ou son p-toluenesulfonate.

**EP 0 379 806 B1**

5. Composition thérapeutique destinée à être employée dans le traitement de maladies neurologiques, qui contient, en tant qu'ingrédient actif, un composé ou un sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4.
6. Emploi d'un composé ou d'un sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4, dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui contient, en tant qu'ingrédient actif, ledit composé ou sel et qui est destinée à être employée dans le traitement de maladies neurologiques.
7. Composé ou sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4, destiné à être employé dans le traitement de maladies neurologiques.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

THIS PAGE BLANK (USP)